CamTeam

Biochemistry

Lipid Dr/Abass

VISIT…

LANZAROTE Caliente.com

بسم الله الرحمن الرحيم

Chapter: lipid metabolism -Record Number: 21

alpha oxidation of fatty acid

هنتكلم النهارده عن تانى نوع من انواع ال oxidation بتاعه ال fatty acid وهو

alpha oxidation of fatty acid

هيا اسمها كده عشان بتعمل oxidation لل alpha carbon

طب هل ال alpha oxidation بتحصل لأى fatty acid ؟

لأ مش بتحصل لأى fatty acid

دى بتحصل لل branched chain fatty acid بس

الى عندهم methyl فى ال beta carbon

العمليه دى بتحصل ل fatty acid اسمه phytanic acid

ال phytanic acid عباره عن

3,7,11,15 tetramethyl palmitic

مش مهم اوى نعرف ده

كده هو 20 carbon

منهم 16 palmitic

وفيه 4 بتوع ال (CH_3)

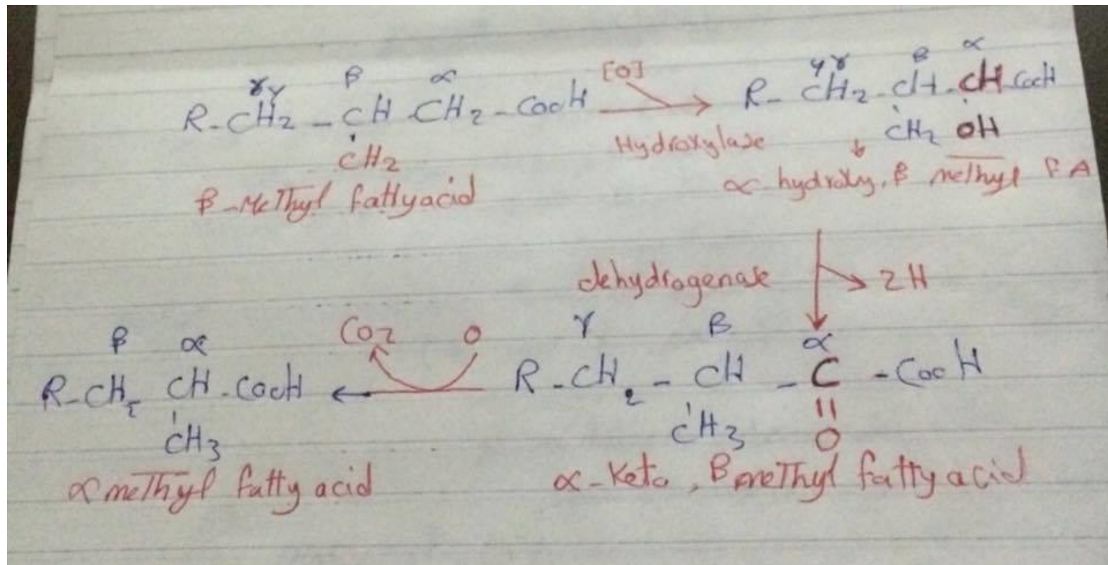
ال *site* : بتحصل فى ال *microsomes of the brain*
ال *microsomes* هى ال *rER*

طب هيا تفرق ايه عن ال *beta oxidation of fatty acid* ؟

١- هيا بتحصل بس لل *branched chain fatty acid*
٢- احنا عشان نعمل *beta oxidation* كان لازم ال *fatty acid* يكون *active* وال *co A* موجود
هنا مش لازم *co enzymes*
٣- احنا كنا بنعمل *beta oxidation* عشان نطلع *energy* انما هنا لأ
it doesn't generate ATP
يعنى ال *alpha oxidation* مش بتطلع *ATP*
ولكن هيا شغلتها انها تطلع *fatty acid* ينفع يتعمل فيه *beta oxidation*
عشان كده لو عملنا *alpha oxidation* بيكون *followed by beta oxidation*
(عشان نعمل *beta oxidation* لازم نشيل (CH_3) الأول)

STEPS :

مش مطلوبه ب *formula* بس لازم نشوفها الاول عشان نفهم



١- اول خطوه بنعمل *oxidation* لل *beta methyl F.A*
عن طريق انزيم مهم جدا اسمه *hydroxylase*
او اسمه التانى *phytanic acid*
فينتج عنه انه يزود ال *(OH)* على ال *alpha carbon*

٢- تانى خطوة هنعمل *dehydration* هنشيل ٢ هيدروجين من ال
alpha carbon
فهينتج مركب هنسميه
alpha keto , beta methyl F.A
عشان ال *alpha carbon* ماسكه فى O

٣- دى اهم خطوة

هنعمل oxidation decarboxylation
يعنى هندخل O_2 ونطلع CO_2
يعنى ال alpha carbon هندخلها O وبعدين
هنشيلها كلها على هيئه CO_2
والكربونه الى كانت beta هتبقى alpha
والى كانت gama هتبقى beta
هينتج عندى مركب beta مش شابك فيها methyl
(عشان gama بقت beta)

كده نقدر نعمل beta oxidation وهينتج عنها
propionyl - co A
الى ممكن نطلع منه glucose
(ممكن يتسأل oral)
الدكتور بيسألنى ايه ال fatty acid الى ممكن اطلع منه glucose
هنقول فيهم branched chain F.A
او فى اول cycle بتاع ال beta oxidation

فيه disease مرتبط ب alpha oxidation وده مهم جدا جدا
اسمه Refsum's disease
يكون نتيجه نقص فى الانزيم alpha hydroxylase
فهيحصل accumulation لل branched chain fatty
acid الى هو phytanic acid
وهيحصله accumulation فى ال brain

فهيحصل مشاكل عديده جدا جدا

بيكون لا يسمع يعنى عنده deafness

لا يرى يعنى عنده blindness

ماشى بيتطوح يعنى عنده ataxia

وكمان اعصابه بايظه يعنى عنده polyneuropathy

وممكن نلخصها فى كلمه dbap ضباب

كده خلصنا fatty acid oxidation

***

هنبدأ موضوع بسيط اسمه

Brown Adipose Tissue

انا عندى ال Adipose Tissue نوعين :

ال white وده بتاع storage of TAG

ال brown وده بتاع heat generation

ال Brown Adipose Tissue ماشى بقاعده " very rich "

لانه very rich فى ال mitochondria و

iron و cytochromes

هو brown عشان فيه mitochondria الى فيها
iron الى فيها cytochromes

وهو very rich فى ال blood supply وال
(UCP) thermogenin

وهو very low فى ال ATPase activity

فى ال cold بيطلع norepinephrine بيعمل lipolysis
فيزود ال free fatty acid الى بيحصله beta oxidation
الى تطلع acetyl – coA
بيدخل kreb's cycle
$NADH,H^+$
وبعدين تتدخل ETC وتطلع energy

وكده خلصنا ال fatty acid oxidation

***

ندخل بقا على
Fatty acid Synthesis

فى طريقتين لتصنيع fatty acid

1-cytosolic system for denovo synthesis of FFA
2-microsomal system for FA elongation

النوع الاول : يعنى ايه denovo يعنى جديد
denovo synthesis of FA يعنى بنصنع FA من لا شئ

انما النوع التانى microsomal elongation انا عندى FA بس بطوله بس

هنبدأ ب cytosolic system for denovo synthesis
من اسمه موجود فى cytosol
بتاع ال liver و adipose tissue و lactating mammary gland

اهم enzyme هنا هو :
FA synthase complex
وده مهم جدا وبيتسأل oral كتير
استاذنا الكبير محمد عبد العزيز بيحبه جدا
بيسأل ايه ال structure بتاعه :
١- هو عباره عن dimer يعنى 2monomer
كل monomer عباره عن 7 enzymes

و acyl carrier ptn (ACP)

٢- كان كل monomer بيحتوى على (2 SH group)

a-SH of cysteine of ketoacyl synthase
b-SH of u phosphopantetheine of ACP

ال 2 monomers ماسكين مع بعض
head to tail
يعنى ketoacyl synthase مصادره ACP
وفى الناحيه التانيه العكس

بنيجى نقطع الانزيم من النص فيكون كل واحد
٧ انزيم وواحده ACP
وهنسميه anatomical division

الانزيم مش بيشتغل الا وهو dimer لو monomer مش بيشتغل

نيجى نشوف ال end product بتاع هذا ال system هو ال
palmitic acid وده يحتوى على 16 carbon

palmitic هو أهم FA فى جسمى عشان هو الى بيتصنع جوا
الجسم

***

ندخل بقا على

Requirements For FA Synthesis

وده مهم written

عشان اصنع FA محتاج حاجات ابنى بيها

اهم حاجه

1-acetyl coA :

ولازم يكون جاى من oxidation of CHO مينفعش يكون جاى

من FA oxidation

عشان كده ال CHO بتتخن عشان هيا بتدى Fat

2-ATP : needed for acetyl coA carboxylase

3-NADPH,H^+ :

وبنجبها من NADPH generator موجوده ف HMP

بتطلع G6PD و 6p glucconate DH

وكمان 2 enzymes :

malic enzyme and cytosolic isocitrate DH

ممكن يجى سؤال NADPH generator

STEPS :

الخطوات بتاعه FA synthesis عكس
beta oxidation

احنا لما كنا بنكسر ال palmitic كان بيطلع
٨ acetyl - coA
فى 7 cycle
لما نيجى نبنيه هنحتاج 8 acetyl - coA
فى 7 cycles

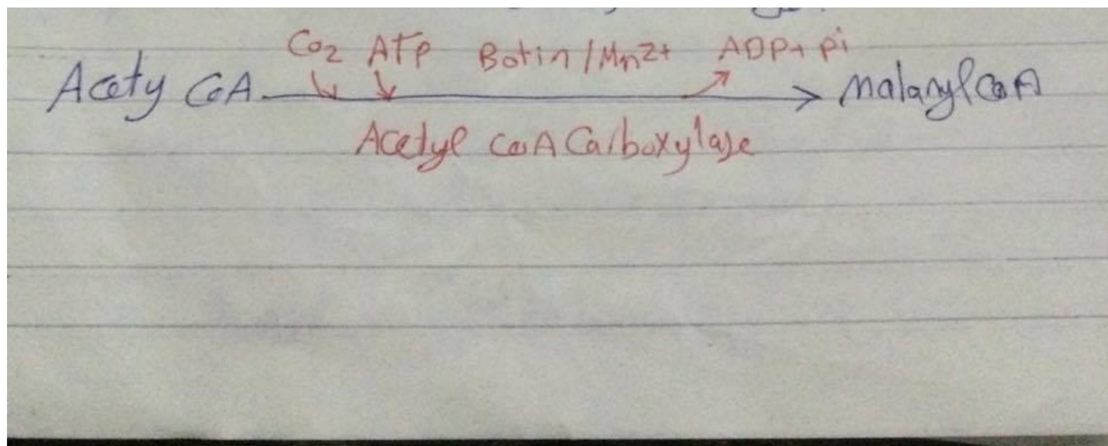
ال 8 acetyl coA الى هنستخدمهم دول
هنستخدم واحد بس فى صوره acetyl coA
والسابعه فى صوره malanyl coA

كمان احنا هنبنى ال palmitic فى ال 7 cycles
كل cycle محتاجه 2NADPH,H^+
يعنى ال one palmitic هيحتاج 14 NADPH,H^+

وكمان كل cycle هيطلع منها H_2O و CO_2

عشان بقى نحول acetyl coA ل malanyl coA

بنعمل *carboxylation*



اول حاجه انا عندى *7 acetyl coA* هحولها
ب *acetyl – coA carboxylase*
ل *7 malonyl coA*

بعدين انا عندى *enzyme* اسمه *fatty acid synthase complex*

بص يا دكتور انا عندى فى الانزيم ده *2 SH*
واحده بتاعه ال *cysteine* الى فى *keto acyl synthase* و
SH فى *pan*

بقولك اول خطوه عشان يصنع *FA* يجى انزيم اسمه
acetyl – transcyclase يروح واخد *acetyl*

من acetyl – coA
ويشبكها فى ال
cysteine – SH [cyst-SH]
ويطلع coA

الناحيه التانيه بنعمل نفس الكلام
بنجيب malonyl coA وبانزيم اسمه
malonyl transcyclase يشبكها فى
pan – SH
ويطلع coA

يبقى كده عندى فى cysteine ماسك acetyl
وفى pan ماسك malonyl
وده هنسميه
acetyl – malonyl enzyme

يجى بقا انزيم اسمه ketoacyl synthase
يروح عامل decarboxylation لل malonyl

ولما نعمل decarboxylation لل malonyl يروح راجع
acetyl

ملحوظه : من الاول عشان احول malonyl لل acetyl عملتله
carboxylation

وكده هيبقى عندى acetyl فى [pan , cyst]

يجى بقا نفس الانزيم الى هو ketoacylsynthase
يروح لازق ال acetyl الى على ال cyst فى ال acetyl الى على ال pan

كده هيتكون عندى fatty acid فيه 4 carbon
بس fatty acid فى رقم 3 فيه ketone group
فهسمى الانزيم ده
3-ketoacyl enzyme
وممكن نسميه
beta-ketoacyl-enzyme
عشان ال ketone group
موجوده على ال beta carbon

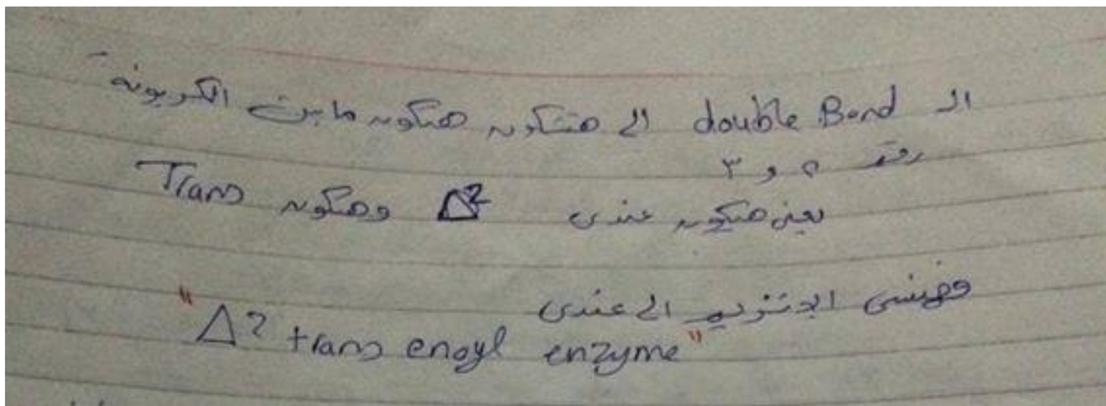
الbeta-ketoacyl enzyme هنعمله reduction بانزيم اسمه
beta-ketoacyl reductase والانزيم ده محتاج
$NADPH,H^+$
(ودى اول $NADPH,H^+$ بتستخدمها فى cycle بنحط 2H على CO وتتحول ل CHOH)

بعدين هشيل H_2O بانزيم اسمه dehydratase

هنشيل H_2O منين ؟

١- ال OH هنشيلها من *beta carbon*
وال H من ال *alpha carbon*
وهنعمل *double bond* بين ال *alpha and beta carbon*

ال *double bond* الى هتتكون هتكون ما بين الكربونه رقم ٢ و ٣



هيجى انزيم اسمه *enoyl reductase* هيستهلك تانى *NADPH,H+* ويحولها ل *NADPH*
وياخد H^+ يعمل *saturation* ل *double bond*
وهنسمى الانزيم الى هيطلع *acyl-enzyme*
الانزيم ده فيه *4 carbon*

عشان نعمل *elongation* لل *acyl* الى فيه
4 carbon
ونخليه فيه *6 carbon*

بنستخدم malonyl coA مش بنستخدم
acetyl-coA و malonyl مش بيشبك غير فى pan

طب ما pat الى موجوده فى الانزيم مشغوله نعمل ايه ؟
نجيب الانزيم الى اسمه ketoacyl synthase
يروح ناقل pan acyl ويخليه فى cyst
فيبقى ال cyst هو ال acyl و pan
فيروح جاى الانزيم الى اسمه
malonyl-transacylase وينقل malonyl
جديد ويحطه فى ال pat فيبقى عندى cyst
فيه (acyt فيه uc) و pat فيه malonyl
نفس الانزيم الى اسمه
ketoacyl synthase decarboxylation

فيبقى عندى cyst ← acyl فيه uc
وفى pan ← acetyl

اروح شابك الاتنين مع بعض
يبقى عندى فى pan ← ketoacyl فيه 6C
يروح لافف اللفه ويبقى عندى acyl فى pan
فيه 6C طب عايز اطول
هنطول عن طريق ايه malonyl
(فهنعيد الموضوع تانى)
وكده كل مره بنطول باستخدام malonyl واستخدمنا واحده بس

7 malonyl واستخدمنا acetyl

وكل cycle بنحتاج فيها 2 NADPH,H^+

وبيطلع واحده H_2O و CO_2

نيجى بقا لاخر cycle رقم ٧

فى اخر cycle هيكون عند

pan فيه acyl فيه 16C الى هو palmitic

ازاى بقا نعمل release لل palmitic

نجيب انزيم اسمه thio-esterase

وهيروح مدخل H_2O ويطلع free palmitic acid

والخطوات دى مش علينا

يبقى كده عشان نعمل palmitic استخدمنا :

1- 8 acetyl

واحد بس دخل فى صوره acetyl ده فى اول cycle بس وبعدين

الباقى استخدمناه فى صوره malonyl

2- 14 NADPH,H^+

٣- وبيطلع 7 CO_2

٤- وبيطلع 6 H_2O

مش 7 H_2O عشان احنا فى اخر cycle استخدمنا واحد H_2O فى ال thio-esterase

ندخل بقا على

Regulation Of Fatty Acid Synthesis

انا كان عندى 2 enzymes بتعمل fatty acid

اول واحد fatty acid synthase complex

وده الى عمل معظم الخطوط وكمان عندى الانزيم الى كان بيحول

acetyl-coA ل malonyl coA

الى اسمه

acetyl-coA carboxylase

وده بيكون موجود فى 2 forms :

ال active form هو ال dephosphorylate عشان هو انزيم بيبنى

وطالما ال dephosphorylated هيا ال active form يبقى

ال insulin هيعمله activation

وال anti-insulin هيعملوله inhibition

وكمان ال citrate هنعمله activation

ال citrate دى موجوده فى mitochondria عشان هيا بتطلع

من kreb's cycle

و fatty acid بيحصل فى cytosol

طب ايه الى جبهم لبعض ؟

هنقول ايه وجود citrate فى cytosol

دليل قاطع على ان ال high energy level وطالما كده يبقى نبنى fat

كمان ال long chain acyl coA وده

ال end product او مكن اكلته من برا

فى كلا الحالتين هو بيعمل inhibition

يعني لما اكل long chain او صنعته الكميه الزياده دي هتعمل

inhibition feed back

احنا قلنا ان ال active form is (de)

خلى بالك بقى ان protein kinase الى بيعمل

phosphorylation

ال acetyl-coA carboxylase (ACC)

اسمه AMPK

ويقولك ان الانزيم ده AMPK هو نفسه يمكن يحصله

phosphorylation ويبقى active

الانزيم ده اسمه AMPK kinase

ال AMPK kinase بيحصله inhibition

بال *insulin*

فلو هذا *AMPK kinase* مشتغلش ال *AMPK*

كمان مش هيشتغل فمش هيعمل

لل *ACC* ← *phosphorylation*

فبالتالى الانزيم هيفصل فى

dephosphorylated form

يعنى هيفضل *active*

وال *anti-insulin* هيعملوا العكس